

THESIS

MUNICH

1966

UNTERSUCHUNG ZUR RESORPTION
VON LACTOSE UND SACCHAROSE
AUS DEM PERFUNDIERTEN
DÜNNDARM DER RATTE

WINFRIED HENNINGER

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Untersuchung zur Resorption von Lactose und Saccharose
aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Winfried Henninger
aus Kassel

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.Doiz.Dr.H.MEHNERT
Korreferent:	Prof.Dr.W.SEITZ
Dekan:	Prof.Dr.M.KIESE
Tag der mündlichen Prüfung: 18. Okt. 1966	

INHALTSVERZEICHNIS

- I EINLEITUNG
- II MATERIAL UND METHODIK
 - 1. Versuchsanordnung bei der Ratte
 - 2. Chemische Nachweise
- III ERGEBNISSE
- IV DISKUSSION
 - 1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums
 - 2. Diskussion der eigenen Ergebnisse
- V ZUSAMMENFASSUNG
- VI LITERATURVERZEICHNIS
- VII LEBENSLAUF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0132

I EINLEITUNG

Mit Hilfe neuartiger Methoden wurden in letzter Zeit aus dem Arbeitskreis von Mehnert und Förster (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) Ergebnisse zur Resorption von Zuckern und Zuckeralkoholen gewonnen. Diese Autoren bedienten sich bei ihren Untersuchungen der sogenannten "Kollidon-Clearance", deren Anwendung ein besonders hohes Maß an Exaktheit der Ergebnisse garantieren. Neben der Prüfs- substanz, zum Beispiel einem Zucker, wird dabei die was- serlösliche, nicht resorbierbare, hochmolekulare Kontroll- substanz - das Kollidon - verabreicht. Aus der Änderung der Konzentrationen von nicht resorbierbarer Kontroll- substanz und verschieden schnell resorbierbarer Prüf- substanz läßt sich dann bei Entnahme von Stichproben aus dem Darm (am Menschen mit Hilfe einer Doppelballonsonde) oder durch quantitatives Aufarbeiten des Darminhaltes (bei der Ratte nach Schlundsondenapplikation) das Ausmaß der Resorption leicht bestimmen. Mit diesen beiden Ver- fahren hatten Bailer (8) bzw. Roether (9) an der Ratte, sowie Tammen (10) bzw. Hiedl (5) am Menschen die Resorp- tion von Lactose und Saccharose bestimmt. So sehr die Schlundsonden - und die Doppelballonsondenmethode den physiologischen Bedingungen nahezukommen versuchen, so wenig vermag man jedoch damit eine Aussage über die bei Extrembedingungen mögliche Zuckerresorption zu machen. Gerade dies ist aber nötig, um feinere Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit zu erkennen, die nur bei weitgehender oder völliger Auslastung der Resorptions- Kapazität des Dünndarmes deutlich werden. Eine solche Möglichkeit der Prüfung läßt sich durchführen unter Ver- wendung der von Förster und Mehnert (11, 12) beschrie- benen Methode der Perfusion des Rattendünndarmes. Dabei werden die gelösten Prüfsubstanzen durch den Dünndarm des lebenden, narkotisierten Tieres perfundiert und die

Änderungen der Konzentrationen in der Zeiteinheit bestimmt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, in Ergänzung zu den oben genannten Arbeiten, unter Verwendung der "Kollidon-Clearance" und der Perfusionsmethode die Resorption von Lactose und Saccharose unter Extrembedingungen zu prüfen. Diese Untersuchungen schienen auch deswegen von besonderer Bedeutung zu sein, da diese beiden Disaccharide in der Ernährung des Menschen eine wesentliche Rolle spielen und das Wissen über die Resorption - gemessen an der Bedeutung dieser Zucker und der Häufung der in den letzten Jahren beschriebenen Disaccharid-Intoleranzen - verhältnismäßig gering ist.

II MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchsanordnung bei der Perfusion der Ratte

Zur Durchführung der Perfusion wurden 250 männliche Albino-Ratten verwendet. Es wurde darauf geachtet, daß das Gewicht der Tiere zwischen 170 und 240 g lag, um gut vergleichbare Werte zu erlangen. Die Tiere wurden mindestens 1 Woche vor Versuchsbeginn mit einer Standardkost, bestehend aus Salatblättern, Fischmehl und Brot gefüttert. 24 Stunden vor Perfusionsbeginn wurden die Tiere gewogen und in Hungerkäfige gesetzt, deren Böden zur Verhinderung der Koprophagie aus einem Drahtgeflecht mit einer Maschenweite von 1 cm bestanden. Die Ratten wurden 1 Stunde vor Versuchsbeginn mit 1 mg Urethan pro 1 g Körpergewicht anaesthetisiert. Unmittelbar vor der Laparotomie wurde zusätzlich eine Äthernarkose verabreicht.

Das Abdomen wurde mit einem Medianschnitt von etwa 5 cm Länge entlang der Linea alba eröffnet. Dann führten wir durch den Magen eine Knopfkanüle ins Duodenum ein und befestigten sie mit Zwirn am Pylorus. Im unteren Ileum wurde ein ungefähr 10 cm langer Kunststoffschlauch von 0,5 cm Durchmesser etwa 3 cm von Coecum entfernt in den Darm eingeführt und dort eingebunden. Die Untersuchungsflüssigkeit wurde durch einen Kunststoffschlauch über die Knopfkanüle durch den Darm geleitet und an dem unteren Schlauch aufgefangen und gemessen. Mit Hilfe einer Rollpumpe wurde der Darm zu Versuchsbeginn möglichst schnell gefüllt; dann wurde die Pumpe so eingestellt, daß die Flüssigkeit mit etwa gleichbleibender Geschwindigkeit durch den Darm strömte und damit die Konzentration der Lösungen konstant blieb. Um die Perfusionsflüssigkeit der Kör-

pertemperatur des Tieres anzupassen, wurde der Kunststoffschlauch durch ein Wasserbad geleitet, das durch einen Thermostaten auf einer Temperatur von 60°C gehalten wurde. Auf der kurzen Strecke zwischen Wasserbad und Darm erfolgte durch die Luft eine Abkühlung etwa auf Körpertemperatur. Den Versuchslösungen wurden 2 % Kollidon zugesetzt (11).

Bei der Saccharose wurden 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 20 und 30 %ige Lösungen verwendet, während bei der Lactose die Verwendung von 20 und 30 %igen Konzentrationen wegen der schlechten Löslichkeit nicht möglich war. Es wurden jeweils $30\text{ cm}^3/30\text{ min}$, $60\text{ cm}^3/60\text{ min}$ und $120\text{ cm}^3/120\text{ min}$ perfundiert.

2. Chemische Nachweise

a) Nachweis des Kollidon, modifiziert nach Schubert (13,1)

2 ml des Darminhaltes werden mit Aqua destillata auf 25 ml aufgefüllt. Nach Zugabe von 1 ml 10 %iger Kupfersulfatlösung wird das Gemisch für 2 Minuten in ein siedendes Wasserbad gebracht. Zur Ausfällung des Kupfersulfates wird 1 ml einer 10,61 %igen Kaliumferrocyanidlösung hinzugegeben, gut abgekühlt, gut geschüttelt und zentrifugiert.

Zu 2 ml des Überstandes werden 5 ml Jod-Jodkalilösung (0,08 mol. Kaliumjodid: 0,01 mol. Jodsublimat) zur Bildung eines Kollidon-Jodkomplexes hinzugegeben, wobei es bei Vorhandensein von Kollidon zu einer Farbvertiefung kommt. Dieser Komplex wird mit 5 ml 10 %iger Salzsäure ausgefällt, zentrifugiert und der Überstand abgegossen. Der Niederschlag wird mit 25 ml Methylalkohol aufgenommen. Danach muß die Farbintensität sofort bei $436\text{ m}\mu$ Photometer Eppendorf abgelesen werden, da der Kollidon-Jodkomplex beim Stehen eine Farbintensitätsänderung er-

fährt. Obgleich die Wellenlänge von 436 m μ am Rande des bei 358 m μ befindlichen Maximums liegt - wie die Extinktionskurve am Spektrophotometer zeigt - entschieden wir uns doch für diese Wellenlänge, da sie den Vorteil eines größeren Meßbereiches hat. Die abgelesenen Werte werden mit einer an Hand von reinen Kollidonlösungen verschiedener Konzentrationen erstellten Eichkurve verglichen.

b) Nachweis der Prüfsubstanzen

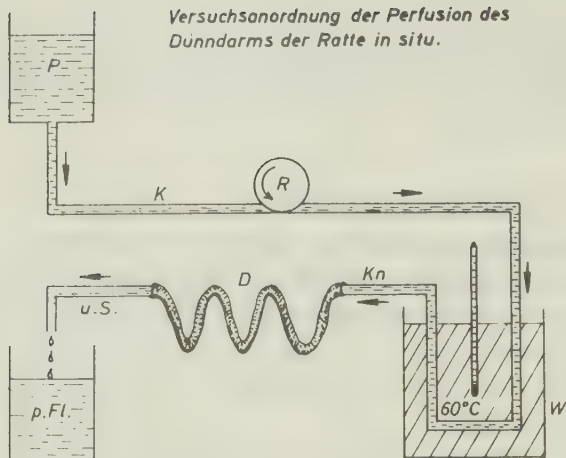
Zur Enteiweißung wurde bei beiden Prüfsubstanzen Perchlorsäure verwendet. Es wurde je nach Konzentration 0,5 - 4 cm³ Untersuchungsmaterial mit 4- 9ml 6- bzw. 9 %iger Perchlorsäure versetzt. Daraufhin wurde gründlich geschüttelt und das Gemisch 45 Minuten lang im Wasserbad gekocht.

Danach wurde mit Aqua dest. auf 10 bzw. 25 ml aufgefüllt, davon 0,5 ml abpipettiert und mit 10 ml Glucosereagens vermischt. Die kolorimetrischen Bestimmungen wurden am Photometer Eppendorf durchgeführt und die erhaltenen Werte dann auf einen Vergleichswert bezogen.

c) Nachweis der Glucose

Der Nachweis der Glucose wurde nach der von Keilin und Hartree (14) entwickelten Methode (Boehringer-Testverfahren) vorgenommen. Er beruht auf der von der Glucoseoxydase katalysierten Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, wobei Wasserstoffperoxyd entsteht. In Anwesenheit von Peroxydase oxydiert Peroxyd o-Dianisidin-Hydrochlorid zu einem rotbraunen Farbstoff. Die Konzentration des Farbstoffes, der bei 436 m μ kolorimetriert wird, ist ein Maß für die Konzentration der Glucose.

Wir verwendeten 0,5 ml enteweißte Flüssigkeit auf 10 ml des gelieferten "Glucose-Reagens" (Boehringer)



P = Perfusionslösung

K = Kunststoffschlauch

R = elektrische Rollenpumpe

W = Wasser mit Thermostat

Kn = Knopfkanüle

D = Dünndarm der Ratte in situ

u.S. = untere Sonde

p.Fl. = perfundierte Flüssigkeit

III ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind aus den fünf folgenden Tabellen und vier Abbildungen zu ersehen.

Die Resorption von Lactoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm
der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 30 ml, Versuchsdauer: 30 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnitt- liches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusions- lösung	Resorption in mg	$\bar{s}\bar{x}$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}\bar{x}$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in Pro- zent des Aus- gangswertes
0,5 %	6	220 g	150	7,25	3,17	4,83	2,11	73,3
1,0 %	6	217 g	300	20,90	5,96	6,96	1,99	76,6
2,5 %	5	219 g	750	24,74	11,74	3,30	1,57	76,6
5,0 %	5	200 g	1500	144,00	16,11	9,80	1,07	83,3
10,0 %	9	202 g	3000	238,80	63,03	7,95	2,10	103,3

TABELLE I

Die Resorption von Lactoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm
der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml, Versuchsdauer: 60 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnitt- liches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusions- lösung	Resorption in mg	$\bar{s}x$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}x$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in Pro- zent des Aus- gangswertes
0,5 %	9	207 g	300	10,75	6,33	3,58	2,11	71,6
1,0 %	14	221 g	600	36,73	8,03	6,17	1,34	73,3
2,5 %	12	210 g	1500	136,20	16,31	9,16	1,09	70,0
5,0 %	11	220 g	3000	193,20	30,24	6,39	1,01	80,0
10,0 %	12	210 g	6000	333,90	85,02	5,56	1,42	100,0

TABELLE II

Die Resorption von Saccharoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm
der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 30 ml, Versuchsdauer: 30 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnitt- liches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusions- lösung	Resorption in mg	$\overline{sx}$ (mg)	Resorption in Prozent	$\overline{sx}$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in Pro- zent des Aus- gangswertes
0,5 %	6	250 g	150	26,93	2,36	17,95	1,57	80,0
1,0 %	6	215 g	300	61,26	5,06	20,41	1,68	76,6
2,5 %	6	230 g	750	73,10	13,12	9,75	1,75	80,0
5,0 %	6	250 g	1500	198,90	15,89	13,26	1,06	83,3
10,0 %	5	218 g	3000	247,20	18,03	8,24	0,60	103,3
20,0 %	9	225 g	6000	720,10	126,06	11,92	2,10	116,6
30,0 %	9	236 g	9000	389,80	74,61	4,33	0,83	123,3

TABELLE III

Die Resorption von Saccharoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm
der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml, Versuchsdauer: 60 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnitt- liches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusions- lösung	Resorption in mg	$\bar{s}x$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}x$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeits- menge in Pro- zent des Aus- gangswertes
0,5 %	9	180 g	300	68,52	5,06	22,83	1,92	75,0
1,0 %	11	230 g	600	109,12	5,63	18,19	0,94	71,6
2,5 %	9	210 g	1500	316,33	25,89	21,13	1,73	68,3
5,0 %	12	220 g	3000	421,58	45,84	14,03	1,53	78,3
10,0 %	9	220 g	6000	587,40	81,18	9,90	1,35	103,3
20,0 %	12	214 g	12000	887,91	90,72	7,39	0,76	115,0
30,0 %	9	209 g	18000	1391,80	114,66	7,73	0,64	113,0

TABELLE IV

Die Resorption von Saccharoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 120 ml, Versuchsdauer: 120 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusionslösung	Resorption in mg	$\bar{s}x$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}x$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
1,0 %	6	230 g	1200	234,33	18,01	19,53	1,50	79,1
5,0 %	6	275 g	6000	509,00	26,76	8,48	0,45	85,0
10,0 %	6	235 g	12000	1424,00	181,08	11,86	1,51	98,3

Die Resorption von Lactoselösungen verschiedener Konzentrationen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte

Volumen der Perfusionslösung: 120 ml, Versuchsdauer: 120 min

Konzentration der Lösungen	n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	mg Glucose in der Perfusionslösung	Resorption in mg	$\bar{s}x$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}x$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
1,0 %	5	247 g	1200	145,92	20,58	12,08	1,72	68,3
2,5 %	5	231 g	3000	226,80	26,73	7,65	0,89	68,3
5,0 %	6	209 g	6000	203,80	127,86	3,53	2,13	90,5
10,0 %	6	243 g	12000	351,60	111,60	2,93	0,93	102,5

Die Resorption von Zuckerlösungen niedriger Konzentration aus dem
perfundierten Dünndarm der Ratte
(Mittelwert $\pm$ Streuung für $p = 0,05$)

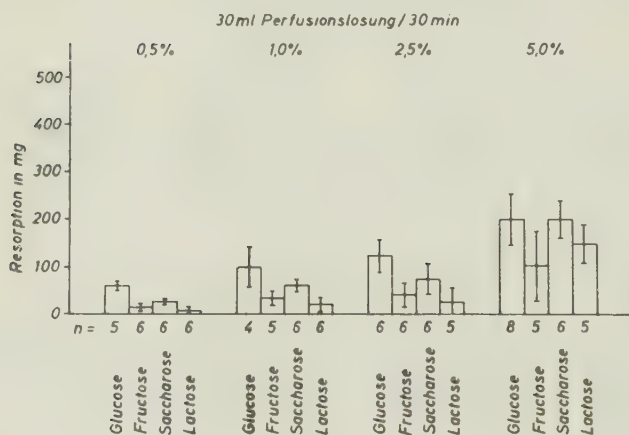


ABBILDUNG 1

Die Resorption von Zuckerlösungen niedriger Konzentration aus dem perfundierten
Dünndarm der Ratte
(Mittelwert $\pm$ Streuung für $p=0,05$)

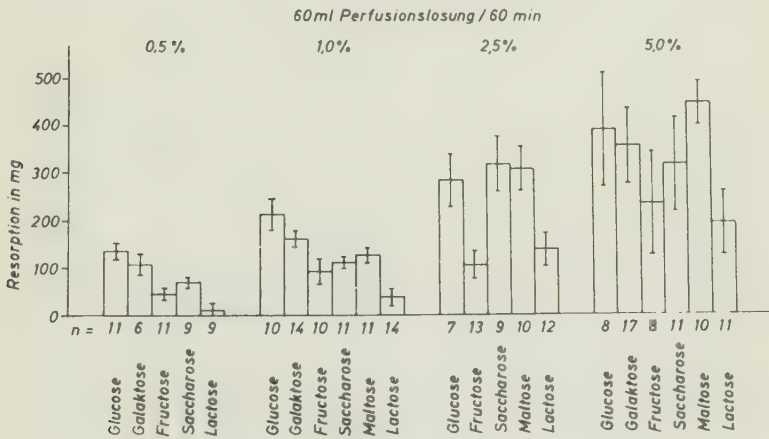


ABBILDUNG 2

Die Resorption von Zuckerlösungen hoher Konzentration aus dem
perfundierten Dünndarm der Ratte
(Mittelwert $\pm$ Streuung für $p=0,05$)

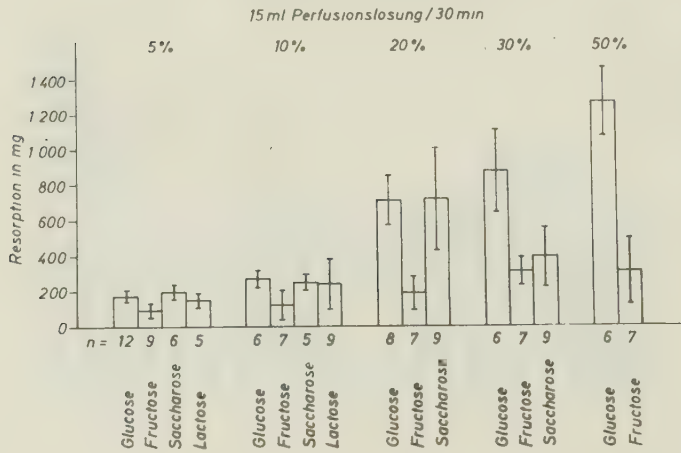


ABBILDUNG 3

Die Resorption von Zuckerlösungen hoher Konzentration aus dem perfundierten Dunndarm
der Ratte
(Mittelwert $\pm$ Streuung für $p=0,05$)

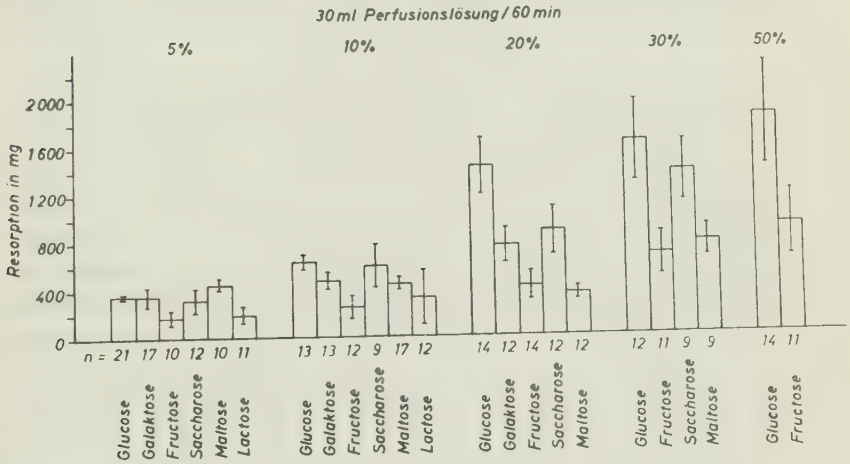


ABBILDUNG 4

IV DISKUSSION

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

In den letzten Jahren kam es zu einem tiefgreifenden Wandel der Vorstellungen, die man sich von der Resorption der Disaccharide und Polysaccharide machte.

Man nahm ursprünglich an, daß die Polysaccharide im Darmlumen durch Enzyme gespalten würden, die mit den verschiedenen Darmsekreten in den succus entericus abgegeben würden. Dabei handelte es sich vor allem um zwei Enzyme, die α -Glucosidase und die β -Galaktosidase, die für die extrazelluläre Hydrolyse der Disaccharide verantwortlich sein sollten.

(Literatur siehe bei Wilson) (15)

Auf Grund neuerer Ergebnisse müssen jedoch diese älteren Vorstellungen revidiert werden.

1957 stellten Borgström und Mitarb. (16) fest, daß die Disaccharidaseaktivität des Darminhaltes wesentlich zu niedrig war, um für die Hydrolyse der Disaccharide verantwortlich sein zu können. Nach neueren Ergebnissen ist es gesichert, daß im Dünndarmsekret fast keine, in den Mucosazellen dagegen eine reichliche Disaccharidaseaktivität vorhanden ist (17). Diese Enzyme scheinen im Bürstensaum der Mucosazellen lokalisiert zu sein (18,19). Die Hydrolyse erfolgt also intrazellulär, beziehungsweise an der Zellgrenze (20).

Bei in vitro-Versuchen stellten Miller und Crane 1961 fest, daß bei Inkubation von Saccharose mit Dünndarmpräparationen eine starke Akkumulation von Glucose im Gewebe auftrat, während im Medium praktisch keine Glucose vorhanden war. Fernerhin beobachteten sie, daß O-Dinitrokresol, welches den aktiven Glucosetransport hemmt, die Akkumulation nicht verhindert, wenn Saccharose vor-

handen ist (18). In weiteren Experimenten fanden diese Autoren, daß auch durch die Anwesenheit von Glucose-Oxydase die intrazelluläre Glucosekonzentration in maltosehaltigem Medium sich nicht von Kontrollexperimenten unterschied. Wäre dagegen eine extrazelluläre Spaltung der Maltose eingetreten, so wäre durch Glucose-Oxydase die vorhandene Glucose zu Gluconsäure oxydiert worden; es hätte also keine Glucoseakkumulation eintreten können.

Miller und Crane gelang dann die Isolierung des Bürstensaums der Mucosazellen, und sie führten den Nachweis, daß praktisch die gesamte Invertase- und Maltaseaktivität in dieser Zellfraktion vorhanden ist (18).

Auf Grund von histochemischen Untersuchungen konnten allerdings Dahlqvist und Brun später wahrscheinlich machen, daß Invertase und Trehalase auch in bestimmten Granula der Zelle lokalisiert sind (21). Nach den Untersuchungen von Dahlqvist und seinen Mitarb. (22,23) ist die Lactase-, Cellobiase- und Trehalaseaktivität beim Schwein besonders im proximalen Dünndarm ausgeprägt, während die Aktivität der Invertase nach distal zunimmt (24). Dagegen sprechen neuere Untersuchungen dafür, daß bei anderen Tieren, wie der Ratte und auch beim Menschen, die Invertaseaktivität in den proximalen Anteilen des Dünndarms höher ist als in den distalen (25). Die Höhe der Disaccharidaseaktivität soll durch das Alter beeinflusst werden (26,27).

Doell und Kretchmer fanden bei der Ratte und beim Kaninchen, daß die Lactaseaktivität ihr Maximum kurz nach der Geburt der Tiere erreicht und dann wieder abnimmt (26). Walker bestätigte diese Ergebnisse am Schwein (27). Dieser Autor beschrieb außerdem eine Zunahme der Invertaseaktivität und der Maltaseaktivität, die bei der Geburt niedrig sein sollen und erst nach fünf Wochen hohe Spiegel erreichen (27).

Blair et al. konnten Anzeichen für Enzyminduktion bei der Invertase finden (28). Wenn die Diät kohlenhydratreich war, wurde eine hohe intestinale Invertaseaktivität gefunden, bei kohlenhydratarmer Diät war auch die Invertaseaktivität niedrig. Doell und Kretchmer konnten keine Enzyminduktion bei Lactosegehalt der Nahrung feststellen (29). Auch Mehnert und Mitarb. konnten nach langdauernder Lactosefütterung keine erhöhte Lactoseresorption bei Ratten feststellen (3).

Nach neueren Untersuchungen muß man auch die Vorstellung einheitlicher α -Glucosidasen und β -Galaktosidasen fallen lassen, da nach Untersuchungen von Dahlqvist (30), sowie von Semenza (31) und Auricchio et al. (32) zahlreiche verschiedene, spezifische Disaccharidasen vorhanden sind. Diese Isozyme lassen sich chromatographisch auftrennen (32) oder können auch durch Inaktivierung bei verschiedenen Temperaturen erkannt werden (30). Mit Hilfe der Sephadex-Chromatographie gelang es Semenza und Auricchio im menschlichen Dünndarm sieben spezifische Disaccharidasen, nämlich zwei Lactasen und fünf Maltasen zu trennen. Zwei der Maltasen haben nur Maltaseaktivität, zwei weitere haben auch Saccharaseaktivität, während die letzte Maltase auch Isomaltaseaktivität hat (31). Die beiden Lactasen spalten auch Cellobiase auf. Dahlqvist konnte dagegen mit Hilfe einer selektiven Inaktivierung nur drei Maltasen, eine Trehalase und eine Lactase mit Cellobiaseaktivität im Dünndarm isolieren (30).

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von congenitalen Enzymdefekten im Dünndarm diagnostiziert, die nur mit diesen neuen Vorstellungen erklärt werden können. Die Kenntnis dieser hereditären Disaccharidase-Defekte konnte andererseits Wesentliches zur Klärung der normalen Disaccharid-Verdauung beitragen. Bisher sind drei verschiedene Malabsorptions-Krankheiten bekannt:

1. die hereditäre, congenitale Saccharose- und Isomaltose-Malabsorption,
2. die hereditäre, congenitale Lactose-Malabsorption,
3. die erworbene Lactose-Malabsorption

Bei der Sprue wurde verminderte Aktivität sämtlicher Disaccharidasen festgestellt. Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um einen erworbenen Defekt handelt (33).

Bei Zufuhr der nichtresorbierbaren Disaccharide kommt es bei diesen Krankheitsformen zu hartnäckigen Diarrhoen mit sauerem Stuhl. Die Diagnose läßt sich durch Belastungsproben sichern (34,35,36). Bei oraler Verabreichung der unverträglichen Disaccharide treten keine Veränderungen der Blutzuckerwerte auf, während die Verabreichung der Einzelkomponenten zu den üblichen Belastungskurven führt. Es wird angenommen, daß auch die einzelnen Enzymopathien sich noch in verschiedene Unterformen unterteilen lassen. So gibt es z.B. eine Lactoseintoleranz, bei der bei oraler Belastung Lactose im Harn erscheint, während bei der anderen Form keine Lactose im Harn erscheint (34). Diese Unterschiede lassen sich durch das Vorhandensein zweier verschiedener Lactasen erklären, einer intrazellulär und einer im Bürstensaum lokalisierten. Bei Ausfall der im Bürstensaum lokalisierten Lactase kann die in die Zelle übergetretene Lactose intrazellulär noch gespalten werden, während bei Ausfall der intrazellulären Lactase die ungespalten durch den Bürstensaum diffundierte Lactose intrazellulär nicht mehr gespalten werden kann.

2. Besprechung der eigenen Ergebnisse

Für die Ernährung des Menschen kommt unter den Disacchariden nur Maltose, Saccharose und Lactose eine Bedeutung zu. Die Lactose ist das Kohlenhydrat der Milch und hat seine Bedeutung vor allem in der Ernährung des Säuglings. Die Saccharose ist das in der Ernährung am häufigsten verwendete Disaccharid, während die Maltose in erster Linie als Abbauprodukt der Polysaccharide von Interesse ist.

Frühere Untersuchungen hatten bereits eine langsamere Resorption der Lactose im Verhältnis zu den beiden anderen Disacchariden erbracht. Jedoch war der Wert der Ergebnisse durch die angewandte Methodik etwas eingeschränkt. Bei Verabreichung der Prüfsubstanz per Schlundsonde ist nämlich die Magenentleerung zu berücksichtigen. Eine langsame Magenentleerung kann trotz schneller Resorption im Dünndarm eine langsame Resorption vortäuschen. Trotzdem war auch mit der Corischen Schlundsondenmethode auf Grund der im Dünndarm vorhandenen Lactose die Schlußfolgerung gestattet, daß die Lactoseresorption wesentlich langsamer als die Maltose- oder Saccharoseresorption verläuft. Eine Klärung der wirklichen Relation der Resorption der einzelnen Zucker im Darm zueinander konnte jedoch nur durch eine Methode erzielt werden, die eine maximale Auslastung der Resorptionskapazität ermöglicht. Aus Abbildung 1 ist zu ersehen, daß auch bei Verwendung dieser Methode sich die Lactose als der am langsamsten resorbierbare Zucker der drei Disaccharide erweist. Dagegen werden Maltose und Saccharose wesentlich schneller resorbiert. Die Resorptionsgeschwindigkeit von Saccharose und Maltose ist bei Perfusion 2,5 %iger, 5 %iger, 10 %iger und 20 %iger Lösung praktisch die gleiche wie die der schnell resorbierbaren Monosaccharide Glucose und Galaktose. Ein ähnliches Ergebnis war auch bei der Schlundsondenmethode er-

zielt worden. Mit Hilfe der Doppelballonsonde wurde im Duodenum des Menschen eine etwas langsamere Resorption bei 5 %iger Lösung gefunden. Bei Perfusion 10 %iger Saccharoselösung wird mehr Fructose resorbiert als bei Verwendung von 5 %iger Fructoselösung. Das gleiche gilt auch für die Verwendung von 20 %iger Saccharoselösung. Diese Feststellung legte den Schluß nahe, daß für die Fructose ein anderer Resorptionsmechanismus besteht als für das Disaccharid, welches aus Fructose und Glucose zusammengesetzt ist.

Nach der heute vorherrschenden Ansicht wird Fructose vorwiegend passiv und Glucose vorwiegend aktiv resorbiert (20). Es wäre also möglich, daß auch ein großer Teil der Disaccharide mittels aktiver Mechanismen durch die Zellmembranen der Mucosazellen geschleust wird. Andererseits wurde erst kürzlich von Förster und Mehnert betont, daß der Anteil der durch aktive Transportsysteme resorbierten Glucose nicht sehr groß sein kann (12). Diese Autoren hatten nämlich gefunden, daß die Resorption der Glucose umkehrbar ist. Nach intravenöser Verabreichung fand eine Glucoseausscheidung in das Lumen des mit der oben angegebenen Methode mit Wasser perfundierten Rattendarmes statt (37). Untersuchungen über die Prüfung der Zuckerausscheidung nach intravenöser Verabreichung von Disacchariden sind in Vorbereitung.

Eine Ursache für die relativ sehr langsame Resorption der Lactose ist wahrscheinlich die langsame Spaltung dieses Disaccharids. Bei Perfusion 0,5 %iger und 1 %iger Lösungen wird Lactose nicht in nennenswerte Mengen resorbiert. Auch bei Verwendung höherer Konzentrationen erreicht Lactose höchstens die halbe Resorptionsgeschwindigkeit der beiden anderen Disaccharide. Eine Verwendung höherer Konzentrationen als 10 % ist durch die schlechte Löslichkeit der Lactose nicht möglich. Es liegt nahe, die schlechte Lös-

lichkeit dieses Zuckers mit der langsamen Resorption in Beziehung zu setzen, da Maltose und Saccharose zum Beispiel auch in 50 %iger Lösung stabil sind. Jedoch spricht dagegen, daß der limitierende Faktor in der Disaccharidaseaktivität der Mucosazellen zu suchen ist. Wir hatten bei Vorversuchen feststellen können, daß sie saure Hydrolyse der Lactose wesentlich langsamer und schwerer vor sich geht als die Hydrolyse der anderen Disaccharide (38). Es ist nicht ausgeschlossen, daß das gleiche auch für die enzymatische Spaltung gilt.

Eine vollständige Substratsättigung konnte für keines der geprüften drei Disaccharide gefunden werden. Jedoch kommt es bei der Verwendung von 10 %igen und 20 %igen Lösungen nur zu einem geringen Konzentrationszuwachs gegenüber den niedrigeren Konzentrationen.

Wir haben nicht untersucht, ob auch im Blut bei diesen extremen Bedingungen Disaccharide auftreten. Die Kapazität der Disaccharidasen der Darmmucosa scheint jedenfalls sehr groß zu sein. Eine Aussage über den Ort der Disaccharidspaltung können wir auf Grund unserer Ergebnisse in gewissen Grenzen machen. Die Konzentration der freien Glucose im Darmlumen war während des Versuchs sehr gering. Von Minuth (7) war die Konzentrationsabhängigkeit der Glucoseresorption und der Fructoseresorption näher untersucht worden. Sie hatte feststellen können, daß eine direkte Beziehung zwischen Glucosekonzentration und Glucoseresorption besteht. Bei der sehr geringen Glucosekonzentration im Darmlumen ist die Glucoseresorption dementsprechend auch sehr gering. Es ist völlig ausgeschlossen, daß bei Resorption der Monosaccharide nach Spaltung der Disaccharide Mengen erreicht würden, wie wir in unseren Versuchen feststellen konnten. Dazu müßten nämlich die beiden Disaccharidkomponenten in vollständig hydrolysierten Form vorgelegen haben. Auch Dahlqvist und Thom-

sen (39) hatten nach oraler Verabreichung von Maltose und Trehalose mit der Schlundsonde nur geringe Mengen von freier Glucose im Darmlumen nachweisen können. Nach intraperitonealer Injektion von Trehalose waren 84 % - 93 % des Zuckers im Urin wiedergefunden worden. Das gleiche gilt auch für einige andere Disaccharide wie zum Beispiel Saccharose und Lactose. Dies bedeutet, daß die Disaccharide nicht metabolisiert werden können, wenn sie parenteral verabreicht werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 260 Ratten wurde mittels Perfusion des Dünndarms am lebenden Tier die Resorption von Lactose, Maltose und Saccharose unter Zuhilfenahme der sogenannten Kollidon-Clearance bestimmt.

Es zeigte sich, daß Saccharose und Maltose etwa gleich schnell resorbiert werden, während die Resorption der Lactose wesentlich langsamer erfolgt. Für alle drei geprüften Disaccharide läßt sich eine Beziehung zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und Konzentration des Zuckers ableiten. Je höher die Konzentration der Disaccharide im Perfusionsmedium war, desto mehr wurde resorbiert. Bei niedrigen Konzentrationen erfolgte die Resorption der Disaccharide langsamer als die jener Monosaccharide, aus denen die geprüften Disaccharide zusammengesetzt sind. Bei höheren Konzentrationen war die Resorption annähernd so schnell wie die der Monosaccharide. Im Perfusionsmedium ließ sich nur wenig freie Glucose nachweisen. Dies muß als Hinweis dafür betrachtet werden, daß die Spaltung der Disaccharide intrazellulär erfolgt.

Herrn Privatdozenten Dr. H. MEHNERT möchte ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung danken.

Für sein stetes Interesse und seine liebenswürdige Hilfe danke ich auch Herrn Dr. H. FÖRSTER.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Möglichkeit, daß ich in seiner Klinik arbeiten durfte.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. Mehnert, H. und H. Förster:
Die Prüfung der Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit mit einer neuen Methodik
Klin. Wschr. 39, 596 (1960)
2. Mehnert, H., H. Förster, B. Mehnert, B. v. Kutschenbach, I. Thöring und K. Arbogast:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose an Menschen und an der Ratte. I. Mitt.: Untersuchungsgut und Methodik, Voruntersuchung, Kritik
Klin. Wschr. 41, 540 (1963)
3. Mehnert, H., H. Förster, K. Stuhlfauth, B. Mehnert, K. Geser und M. Langer:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose am Menschen und an der Ratte. II. Mitt.: Ergebnisse der Glucose- und Galaktoseresorption, Diskussion
Klin. Wschr. 41, 544 (1963)
4. Förster, H., H. Mehnert, K. Stuhlfauth, B. Mehnert, H. Tammen und P. Bailer:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose am Menschen und an der Ratte. III. Mitt.: Lactoseresorption, Schlußfolgerungen
Klin. Wschr. 41, 549 (1963)
5. Hiedl, W.:
Med.Inaug.Diss.München (1964)
6. Rummert, H.-J.:
Med.Inaug.Diss.München (1964)
7. Minuth, H.-M.:
Med.Inaug.Diss.München (1964)
8. Bailer, P.:
Med.Inaug.Diss.München (1963)
9. Roether, J.:
Med.Inaug.Diss.München (1964)
10. Tammen, H.:
Med.Inaug.Diss.München (1964)
11. Mehnert, H. und H. Förster:
Zur Prüfung der Resorption von Zuckern und Zuckeralkoholen bei Mensch und Tier
Gastroenterologia, Suppl. ad Vol. 104, 101 (1965)

12. Förster, H. und H. Mehnert:
Resorptions- und Sekretionsprüfung bei Perfusion
des Rattendarms mit hypo- und hypertonischen Glu-
coselösungen
Klin. Wschr. 41, 1167 (1963)
13. Schubert, R. und H. Wagner:
Normalausscheidung von Periston N bei Anwendung
eines neuen Kollidonnachweises
Z. ges. exp. Med. 131, 90 (1959)
14. Keilin, D. and E.F. Hartree:
Properties of catalase. Catalysis of Coupled oxi-
dation of alcohols
Bioch. J. 39, 293 (1945)
15. Wilson, Th.:
Intestinal Absorption. W.B.
Saunders Company, Philadelphia, Pa. (1962)
16. Borgström, B., A. Dahlqvist, G. Lundh and J. Sjövall:
Studies of intestinal digestion and absorption in
the human
J. clin. Invest. 36, 1521 (1957)
17. Borgström, B. and A. Dahlqvist:
Cellular localisation, solubilisation and separation
of intestinal glycosidases
Acta chem. scand. 12, 1997 (1958)
18. Miller, D. and Robert K. Crane:
The digestive function of the epithelium of the small
intestine. I. An intracellular locus of disaccharide
and sugar-phosphate-ester hydrolysis
Biochim. Biophys. Acta 52, 281 (1961)
19. Miller, D. and Robert K. Crane:
The digestive function of the epithelium of the small
intestine. II. Localisation of disaccharide hydrolysis
in the isolated brush border portion of intestinal
epithelial cells
Biochim. Biophys. Acta 52, 293 (1961)
20. Crane, R.K.:
Intestinal absorption of sugars
Phys. Rev. 40, 789 (1960)
21. Dahlqvist, A. and A. Brun:
A. method for the histochemical demonstration of
disaccharidase activities. Application to invertase
and trehalase in some animal tissues
J. Histochem. Cytochem. 10, 294 (1962)

22. Dahlqvist, A. and D.L. Thomson:
The digestion and absorption of sucrose by the
intact rat
J. Physiol. 167, 193 (1963)
23. Dahlqvist, A. and B. Borgström:
Digestion and absorption of disaccharides in man
Biochem. J. 81, 411 (1961)
24. Dahlqvist, A.:
The location of carbohydrases in the digestive
tract of the Pig
Biochem. J. 78, 282 (1961)
25. Blair, D.G.R. and J. Tuba:
Rat intestinal sucrase. I. Intestinal distribution
and reaction kinetics
Canad. J. Biochem. 41, 905 (1963)
26. Doell, R.G. and N. Kretchmer:
Studies of small intestine during development
I. Distribution and activity of β -galaktosidase.
Biochim. Biophys. Acta 62, 353 (1962)
27. Walker, D.M.:
The development of the digestive system of the young
animal. I. Carbohydrase enzyme development in the
young pig
J. Agr. Sci. 52, 350 (1959)
28. Blair, D.G.R., W. Yakimeh and J. Tuba:
Rat intestinal sucrase. II.
Canad. J. Biochem. 41, 917 (1963)
29. Walker, D.M.:
The development of the digestive system of the young
animal. II. Carbohydrase enzyme development in the
young pig
J. Agr. Sci. 52, 357 (1959)
30. Dahlqvist, A.:
Specificity of human intestinal disaccharidases and
implications for hereditary disaccharide intolerance
J. Clin. Invest. 41, 463 (1962)
31. Semenza, G. and A. Auricchio:
Chromatographic separation of human intestinal
disaccharidases
Biochim. Biophys. Acta 65, 172 (1962)

32. Auricchio, S., A. Dahlqvist and Semenza:
Solubilisation of the human intestinal disacchari-
dases
Biochim. Biophys. Acta 73, 582 (1963)
33. Isselbacher, K.J. and J.R. Senior:
The intestinal absorption of carbohydrate and fat
Gastroenterology 46, 287 (1964)
34. Prader, A., G. Semenza and S. Auricchio:
Intestinale Absorption und Malabsorption der
Disaccharide
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1272 (1963)
35. Auricchio, S., A. Rubino, R. Tosi, G. Semenza,
M. Landolt, H. Kistler and A. Prader:
Disaccharidase activities in human intestinal mucosa
Enzymol. biol. clin. 3, 193 (1963)
36. Cuatrecasas, P., D.H. Lockwood, J.R. Caldwell:
Lactase deficiency in the adult
The Lancet 1, 14 (1965)
37. Förster, H., W. Kaiser und H. Mehnert:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption
von Zuckern am lebenden Tier. III. Mitt.: Die Aus-
scheidung von Glucose in das Darmlumen der Ratte bei
hohem Blutglucosespiegel
Klin. Wschr. 43, 844 (1965)
38. Förster, H. und H. Mehnert:
Kohlenhydratnachweise
Handbuch der Kinderheilkunde. Springer Verlag Berlin.
Im Druck
39. Dahlqvist, A. und Thomsen:
The digestion and absorption of lactose by the intact
rat
Acta physiol. scand. 61, 20 (1964)

VII LEBENSLAUF

Am 24. November 1939 wurde ich als Sohn des damaligen technischen Inspektors Kurt Henninger und dessen Ehefrau Irmgard, geb. Baumbach, in Kassel geboren. Meine Kindheit verbrachte ich im Elternhaus, zunächst in Meissen/Sachsen. Nach der Kapitulation im Mai 1945 übersiedelte ich nach Kassel. Hier besuchte ich ab 1946 vier Jahre lang die Volksschule und wechselte dann in das dortige Albert-Schweitzer-Realgymnasium über. 1959 legte ich an der gleichen Schule die Reifeprüfung ab. Im selben Jahr begann ich an der Maximilians-Universität mit dem Medizinstudium. Nach dem Winterhalbjahr 1962/63 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Am 12. August 1966 beendete ich das Studium an der Universität München mit dem Staatsexamen.

